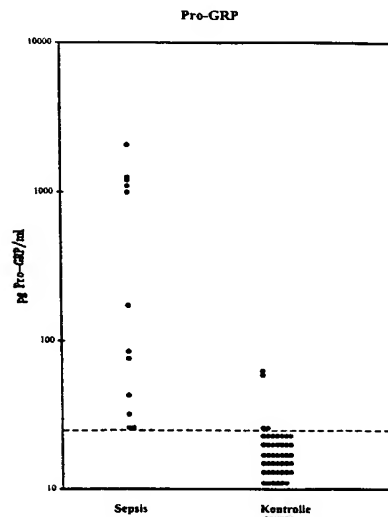
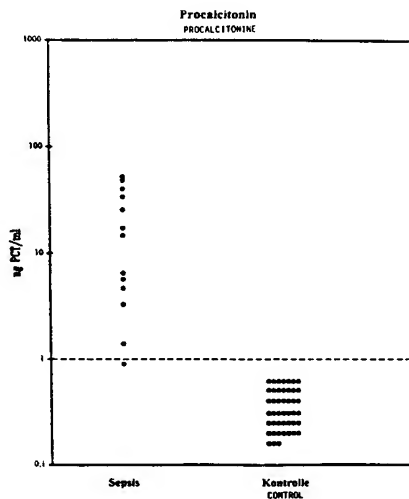


(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : G01N 33/74, C07K 14/585, A61K 38/23, 38/22	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/22439 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. April 2000 (20.04.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07692 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Oktober 1999 (13.10.99) (30) Prioritätsdaten: 198 47 690.6 15. Oktober 1998 (15.10.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): B.R.A.H.M.S DIAGNOSTICA GMBH [DE/DE]; Kom- turstrasse 19-20, D-12099 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BERGMANN, Andreas [DE/DE]; Baumläuferweg 47, D-12351 Berlin (DE). STRUCK, Joachim [DE/DE]; Holsteinische Strasse 28, D-12161 Berlin (DE). WEGLOHNER, Wolfgang [DE/DE]; Lorenzweg 2, D-12099 Berlin (DE). (74) Anwälte: ANDRAE, Steffen; Andrae Flach Haug, Balanstrasse 55, D-81541 München (DE) usw.	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 16. November 2000 (16.11.00)	

(54) Title: METHOD AND SUBSTANCES FOR DIAGNOSIS AND THERAPY OF SEPSIS AND SEPSIS-LIKE SYSTEMIC INFECTIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND SUBSTANZEN FÜR DIE DIAGNOSE UND THERAPIE VON SEPSIS UND SEP-SÄHNLICHEN SYSTEMISCHEN INFEKTIONEN



(57) Abstract

The invention relates to applications of recombinant procalcitonin 3-116 for the diagnosis and therapy of septic diseases and to the measurement of prohormones different from procalcitonin and dipeptidyl peptidase IV as biomarker in the diagnosis of sepsis.

(57) Zusammenfassung

Verwendungen von rekombinantem Procalcitonin 3-116 im Rahmen der Diagnose und Therapie von septischen Erkrankungen sowie die Messung von anderen Prohormonen als Procalcitonin sowie von Dipeptidyl Peptidase IV als Biomarker im Rahmen der Sepsisdiagnose.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N33/74 C07K14/585 A61K38/23 A61K38/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OKAHARA S ET AL: "SERUM PRO-GASTRIN-RELEASING PEPTIDE (PROGRP) IN SUBJECTS WITH OR WITHOUT HELICOBACTER PYLORI INFECTION" GASTROENTEROLOGY,US,ELSEVIER, NEW YORK, NY,, vol. 110, no. 4, April 1996 (1996-04), page A217 XP000884904 ISSN: 0016-5085 abstract --- -/--	1,2,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 2000

Date of mailing of the international search report

18. 09. 2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gundlach, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07692

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NORIHARU SHIJUBO ET AL: "ELEVATED PROGASTRIN-RELEASING PEPTIDE (31-98) CONCENTRATIONS IN PLEURAL EFFUSIONS DUE TO SMALL-CELL LUNG CARCINOMA" RESPIRATION,CH,KARGER, BASEL, vol. 63, no. 2, 1 March 1996 (1996-03-01), pages 106-110, XP000608937 ISSN: 0025-7931 page 107, column 1, paragraphs 2,4 page 107, column 2, paragraph 4; figure 1 page 109, column 2, paragraphs 2,3 ---	1,2,5
X	MIYAKE, Y. ET AL.: "Pro-Gastrin-Releasing Peptide(31-98) Is a Specific Tumor Marker in Patients with Small Cell Lung Carcinoma" CANCER RESEARCH, vol. 54, 15 April 1994 (1994-04-15), pages 2136-2140, XP002132024 page 2137, column 1, line 1 - line 7; figure 2 ---	1,2,5
X	GUO Y ET AL: "PRODUCTION OF ENDOTHELINS BY THE VENTILATORY MUSCLES IN SPETIC SHOCK" AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR BIOLOGY,US,AMERICAN LUNG ASSOCIATION, NEW YORK, NY, vol. 1, no. 3, September 1998 (1998-09), pages 470-476, XP000879419 ISSN: 1044-1549 page 472, column 2, paragraph 3 ---	1,2,5
A	MCLOUGHLIN L ET AL: "CHARACTERIZATION OF CIRCULATING PRO-OPIOMELANOCORTIN-RELATED PEPTIDES IN HUMAN SEPTIC SHOCK" JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY,GB,BRISTOL, vol. 119, no. 1, October 1988 (1988-10), pages 159-165, XP000879345 ISSN: 0022-0795 cited in the application abstract page 161, column 1, paragraph 2 ---	1,2,5
A	NYLEN E S ET AL: "PNEUMONITIS-ASSOCIATED HYPERPROCALCITONINEMIA" AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES,XX,XX, vol. 312, no. 1, July 1996 (1996-07), pages 12-18, XP000879269 ISSN: 0002-9629 page 15, column 1, line 2 - line 5 page 15, column 2, line 5 - line 9 ---	1-10
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07692

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ASSICOT M ET AL: "HIGH SERUM PROCALCITONIN CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH SEPSIS AND INFECTION" LANCET THE,GB,LANCET LIMITED. LONDON, vol. 341, no. 8844, 27 February 1993 (1993-02-27), pages 515-518, XP000371780 ISSN: 0140-6736 abstract ----	1-10
A	KARZAI W ET AL: "PROCALCITONIN - A NEW INDICATOR OF THE SYSTEMIC RESPONSE TO SEVERE INFECTIONS" INFECTION,DE,MMV MEDIZIN VERLAG, MUENCHEN, vol. 25, no. 6, November 1997 (1997-11), pages 329-334, XP000879253 ISSN: 0300-8126 page 329, column 2, paragraph 2 ----	1-10
A	DE 42 27 454 C (HENNING BERLIN GMBH) 3 February 1994 (1994-02-03) cited in the application claim 1 ----	1-10
A	QURESHI, N.U. ET AL.: "Endogenous neuropeptide Y mediates vasoconstriction during endotoxic and hemorrhagic shock" REGULATORY PEPTIDES, vol. 75-76, 25 September 1998 (1998-09-25), pages 215-220, XP000925467 abstract page 215, column 1 -column 2, line 3 page 219, column 1, paragraph 3 ----	1-6
A	NORLANDER, T. ET AL.: "Effects of experimental Mycoplasma pulmonis infection on sensory neuropeptides and airway mucosa in the rat" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, vol. 10, 1997, pages 2334-2342, XP000925422 abstract page 2341, column 1, paragraph 2 ----- -/--	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07692

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KÜLLERTZ, G.: "Die Bedeutung der Aktivitätsbestimmung des Enzyms Dipeptidyl-Peptidase IV (DP IV) im klinischen Laboratorium" LAB.MED., vol. 12, 1988, pages 123-130, XP000933866 page 123, column 2 -page 124, column 1, paragraph 1 page 125, column 1, paragraph 2 - paragraph 3; table 4 page 128, column 1, paragraph 2 page 129, column 1, paragraph 4 - paragraph 5 ---	6
A	VANHAM, G. ET AL.: "Decreased Expression of the Memory Marker CD26 on Both CD4+ and CD8+ T Lymphocytes of HIV-Infected Subjects" JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, vol. 6, no. 7, July 1993 (1993-07), pages 749-757, XP000925435 page 751, column 1, paragraph 6 page 753, column 2, paragraph 3 page 756, column 1, paragraph 2 ---	6
A	YARON, A. AND NAIDER, F.: "Proline-Dependent Structural and Biological Properties of Peptides and Proteins" CRITICAL REVIEWS IN BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, vol. 28, 1993, pages 31-81, XP000925565 page 55, column 1, line 15 -column 2 page 56, column 2, paragraph 2 -page 57, column 1, line 3 ---	1-6
A	ORAVECZ T ET AL: "REGULATION OF THE RECEPTOR SPECIFICITY AND FUNCTION OF THE CHEMOKINE RANTES (REGULATED ON ACTIVATION, NORMAL T CELL EXPRESSED AND SECRETED) BY DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV (CD26)-MEDIATED CLEAVAGE" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, JP, TOKYO, vol. 186, no. 11, 1 December 1997 (1997-12-01), pages 1865-1872, XP002056059 ISSN: 0022-1007 cited in the application the whole document --- -/--	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07692

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	P PROOST ET AL: "Amino-terminal truncation of chemokines by CD26/Dipeptidyl-peptidase IV" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, US, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, vol. 273, no. 13, 27 March 1998 (1998-03-27), pages 7222-7227-7227, XP002102982 ISSN: 0021-9258 cited in the application the whole document ----	1-6
T	WRENGER, S. ET AL: "Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV (DP IV)." FEBS LETTERS, (JAN. 21, 2000) VOL. 466, NO. 1, PP. 155-159., XP002143500 the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP99/07692

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Sheet

Based on the results of the preliminary examination under PCT Rule 40.2 (e), part of the additional fees is to be reimbursed.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest☒

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

ADDITIONAL MATTER

PCT/ISA/210

The International Searching Authority has found that this international application contains several (groups of) invention as follows:

1. Claims: 1, 2, 5 (in part)

Method for diagnostic detection of sepsis-like infections using proGRP

2. Claims: 1, 2, 5 (in part)

Method for diagnostic detection of sepsis-like infections using pro-END

3. Claims: 1, 2, 5 (in part)

Method for diagnostic detection of sepsis-like infections using pro-BNP

4. Claims: 1, 2, 5 (in part)

Method for diagnostic detection of sepsis-like infections using pro-ANP

5. Claims: 1, 2, 5 (in part)

Method for diagnostic detection of sepsis-like infections using pro-leptin

6. Claims: 1, 2, 5 (in part)

Method for diagnostic detection of sepsis-like infections using pro-neuropeptide

7. Claims: 1, 2, 5 (in part)

Method for diagnostic detection of sepsis-like infections using pro-somatostatin

8. Claims: 1, 2, 5 (in part)

Method for diagnostic detection of sepsis-like infections using pro-ADM

9. Claims: 1-10

Method for diagnostic detection of sepsis-like infections using a partial peptide of a prohormone modified by dipeptidyl aminopeptidase IV.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07692

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4227454 C	03-02-1994	AT 163767 T	15-03-1998
		AU 686114 B	05-02-1998
		AU 4951193 A	15-03-1994
		BR 9306928 A	03-12-1996
		CA 2142599 A	03-03-1994
		CN 1090928 A, B	17-08-1994
		DE 69317289 D	09-04-1998
		DE 69317289 T	08-10-1998
		WO 9404927 A	03-03-1994
		EP 0656121 A	07-06-1995
		ES 2114065 T	16-05-1998
		JP 8501151 T	06-02-1996
		MX 9305028 A	31-05-1994
		NO 950594 A	05-04-1995
		RU 2137130 C	10-09-1999
		SI 9300433 A	31-03-1994
		US 5639617 A	17-06-1997
		ZA 9306042 A	21-02-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07692

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N33/74 C07K14/585 A61K38/23 A61K38/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	OKAHARA S ET AL: "SERUM PRO-GASTRIN-RELEASING PEPTIDE (PROGRP) IN SUBJECTS WITH OR WITHOUT HERICOBACTER PYLORI INFECTION" GASTROENTEROLOGY,US,ELSEVIER, NEW YORK, NY,, Bd. 110, Nr. 4, April 1996 (1996-04), Seite A217 XP000884904 ISSN: 0016-5085 Zusammenfassung ----- -/-	1,2,5



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18. 09. 2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gundlach, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07692

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>NORIHARU SHIJUBO ET AL: "ELEVATED PROGASTRIN-RELEASING PEPTIDE (31-98) CONCENTRATIONS IN PLEURAL EFFUSIONS DUE TO SMALL-CELL LUNG CARCINOMA" RESPIRATION,CH,KARGER, BASEL, Bd. 63, Nr. 2, 1. März 1996 (1996-03-01), Seiten 106-110, XP000608937 ISSN: 0025-7931 Seite 107, Spalte 1, Absätze 2,4 Seite 107, Spalte 2, Absatz 4; Abbildung 1 Seite 109, Spalte 2, Absätze 2,3</p>	1,2,5
X	<p>MIYAKE, Y. ET AL.: "Pro-Gastrin-Releasing Peptide(31-98) Is a Specific Tumor Marker in Patients with Small Cell Lung Carcinoma" CANCER RESEARCH, Bd. 54, 15. April 1994 (1994-04-15), Seiten 2136-2140, XP002132024 Seite 2137, Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 7; Abbildung 2</p>	1,2,5
X	<p>GUO Y ET AL: "PRODUCTION OF ENDOTHELINS BY THE VENTILATORY MUSCLES IN SPETIC SHOCK" AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR BIOLOGY,US,AMERICAN LUNG ASSOCIATION, NEW YORK, NY, Bd. 1, Nr. 3, September 1998 (1998-09), Seiten 470-476, XP000879419 ISSN: 1044-1549 Seite 472, Spalte 2, Absatz 3</p>	1,2,5
A	<p>MCLOUGHLIN L ET AL: "CHARACTERIZATION OF CIRCULATING PRO-OPIOMELANOCORTIN-RELATED PEPTIDES IN HUMAN SEPTIC SHOCK" JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY,GB,BRISTOL, Bd. 119, Nr. 1, Oktober 1988 (1988-10), Seiten 159-165, XP000879345 ISSN: 0022-0795 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 161, Spalte 1, Absatz 2</p>	1,2,5
A	<p>NYLEN E S ET AL: "PNEUMONITIS-ASSOCIATED HYPERPROCALCITONINEMIA" AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES,XX,XX, Bd. 312, Nr. 1, Juli 1996 (1996-07), Seiten 12-18, XP000879269 ISSN: 0002-9629 Seite 15, Spalte 1, Zeile 2 - Zeile 5 Seite 15, Spalte 2, Zeile 5 - Zeile 9</p>	1-10

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07692

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ASSICOT M ET AL: "HIGH SERUM PROCALCITONIN CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH SEPSIS AND INFECTION" LANCET THE,GB,LANCET LIMITED. LONDON, Bd. 341, Nr. 8844, 27. Februar 1993 (1993-02-27), Seiten 515-518, XP000371780 ISSN: 0140-6736 Zusammenfassung ---	1-10
A	KARZAI W ET AL: "PROCALCITONIN - A NEW INDICATOR OF THE SYSTEMIC RESPONSE TO SEVERE INFECTIONS" INFECTION,DE,MMV MEDIZIN VERLAG, MUENCHEN, Bd. 25, Nr. 6, November 1997 (1997-11), Seiten 329-334, XP000879253 ISSN: 0300-8126 Seite 329, Spalte 2, Absatz 2 ---	1-10
A	DE 42 27 454 C (HENNING BERLIN GMBH) 3. Februar 1994 (1994-02-03) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-10
A	QURESHI, N.U. ET AL.: "Endogenous neuropeptide Y mediates vasoconstriction during endotoxic and hemorrhagic shock" REGULATORY PEPTIDES, Bd. 75-76, 25. September 1998 (1998-09-25), Seiten 215-220, XP000925467 Zusammenfassung Seite 215, Spalte 1 -Spalte 2, Zeile 3 Seite 219, Spalte 1, Absatz 3 ---	1-6
A	NORLANDER, T. ET AL.: "Effects of experimental Mycoplasma pulmonis infection on sensory neuropeptides and airway mucosa in the rat" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, Bd. 10, 1997, Seiten 2334-2342, XP000925422 Zusammenfassung Seite 2341, Spalte 1, Absatz 2 ---	1-6
	--- -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KÜLLERTZ, G.: "Die Bedeutung der Aktivitätsbestimmung des Enzyms Dipeptidyl-Peptidase IV (DP IV) im klinischen Laboratorium" LAB.MED., Bd. 12, 1988, Seiten 123-130, XP000933866 Seite 123, Spalte 2 -Seite 124, Spalte 1, Absatz 1 Seite 125, Spalte 1, Absatz 2 - Absatz 3; Tabelle 4 Seite 128, Spalte 1, Absatz 2 Seite 129, Spalte 1, Absatz 4 - Absatz 5 ---	6
A	VANHAM, G. ET AL.: "Decreased Expression of the Memory Marker CD26 on Both CD4+ and CD8+ T Lymphocytes of HIV-Infected Subjects" JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, Bd. 6, Nr. 7, Juli 1993 (1993-07), Seiten 749-757, XP000925435 Seite 751, Spalte 1, Absatz 6 Seite 753, Spalte 2, Absatz 3 Seite 756, Spalte 1, Absatz 2 ---	6
A	YARON, A. AND NAIDER, F.: "Proline-Dependent Structural and Biological Properties of Peptides and Proteins" CRITICAL REVIEWS IN BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, Bd. 28, 1993, Seiten 31-81, XP000925565 Seite 55, Spalte 1, Zeile 15 -Spalte 2 Seite 56, Spalte 2, Absatz 2 -Seite 57, Spalte 1, Zeile 3 ---	1-6
A	ORAVECZ T ET AL: "REGULATION OF THE RECEPTOR SPECIFICITY AND FUNCTION OF THE CHEMOKINE RANTES (REGULATED ON ACTIVATION, NORMAL T CELL EXPRESSED AND SECRETED) BY DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV (CD26)-MEDIATED CLEAVAGE" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, JP, TOKYO, Bd. 186, Nr. 11, 1. Dezember 1997 (1997-12-01), Seiten 1865-1872, XP002056059 ISSN: 0022-1007 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument --- -/--	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07692

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>P PROOST ET AL: "Amino-terminal truncation of chemokines by CD26/Dipeptidyl-peptidase IV"</p> <p>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY,US,AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, Bd. 273, Nr. 13, 27. März 1998 (1998-03-27), Seiten 7222-7227-7227, XP002102982</p> <p>ISSN: 0021-9258</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-6
T	<p>WRENGER, S. ET AL: "Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV (DP IV)."</p> <p>FEBS LETTERS, (JAN. 21, 2000) VOL. 466, NO. 1, PP. 155-159., XP002143500</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07692

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

Aufgrund des Ergebnisses der vorläufigen Überprüfung
gemäß Regel 40.2(e) PCT ist ein Teil der zusätzlichen Gebühren zu erstatten.

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☒ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1,2,5 (teilweise)

Verfahren zur diagnostischen Erkennung von Sepsis-ähnlichen Infektionen unter Verwendung von proGRP

2. Ansprüche: 1,2,5 (teilweise)

Verfahren zur diagnostischen Erkennung von Sepsis-ähnlichen Infektionen unter Verwendung von pro-END

3. Ansprüche: 1,2,5 (teilweise)

Verfahren zur diagnostischen Erkennung von Sepsis-ähnlichen Infektionen unter Verwendung von pro-BNP

4. Ansprüche: 1,2,5 (teilweise)

Verfahren zur diagnostischen Erkennung von Sepsis-ähnlichen Infektionen unter Verwendung von pro-ANP

5. Ansprüche: 1,2,5 (teilweise)

Verfahren zur diagnostischen Erkennung von Sepsis-ähnlichen Infektionen unter Verwendung von pro-Leptin

6. Ansprüche: 1,2,5 (teilweise)

Verfahren zur diagnostischen Erkennung von Sepsis-ähnlichen Infektionen unter Verwendung von pro-Neuropeptid

7. Ansprüche: 1,2,5 (teilweise)

Verfahren zur diagnostischen Erkennung von Sepsis-ähnlichen Infektionen unter Verwendung von pro-Somatostatin

8. Ansprüche: 1,2,5 (teilweise)

Verfahren zur diagnostischen Erkennung von Sepsis-ähnlichen Infektionen unter Verwendung von pro-ADM

9. Ansprüche: 1-10

Verfahren zur diagnostischen Erkennung von Sepsis-ähnlichen

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Infektionen unter Verwendung eines Teilpeptids eines
Prohormons, das durch Dipeptidyl-Aminopeptidase IV
modifiziert wurde.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07692

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4227454 C	03-02-1994	AT 163767 T	15-03-1998
		AU 686114 B	05-02-1998
		AU 4951193 A	15-03-1994
		BR 9306928 A	03-12-1996
		CA 2142599 A	03-03-1994
		CN 1090928 A,B	17-08-1994
		DE 69317289 D	09-04-1998
		DE 69317289 T	08-10-1998
		WO 9404927 A	03-03-1994
		EP 0656121 A	07-06-1995
		ES 2114065 T	16-05-1998
		JP 8501151 T	06-02-1996
		MX 9305028 A	31-05-1994
		NO 950594 A	05-04-1995
		RU 2137130 C	10-09-1999
		SI 9300433 A	31-03-1994
		US 5639617 A	17-06-1997
		ZA 9306042 A	21-02-1994